"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy" (CIDP)

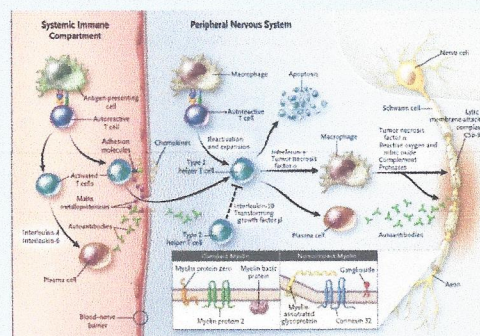
- Polineuropatia diffusa sensitiva e motoria con areflessia, deficit motorio prossimale e distale ed evoluzione superiore ai 2 mesi
- Ipostenia alla presentazione nel 90%
- Intorpidimento e parestesie alle mani e ai piedi nel 60-80%
- Instabilità nella marcia e tremore
- Disautonomia nel 25% (impotenza, disturbi urinari)
- Nervi cranici poco colpiti
- Decorso: monofasico (7-50%), progressivo, ricadute/remissioni (20-35%)
- Incidenza 1:10^5 Prevalenza 1-9:10^5
- Età d'esordio tra 30-50 anni

Varianti cliniche della CIDP

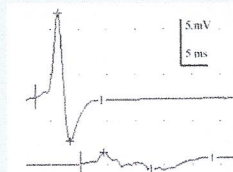
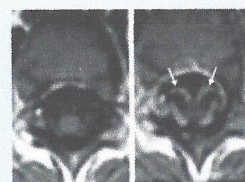
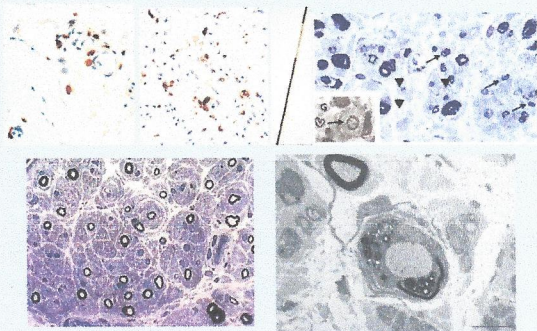
- Forma pura motoria: simmetrica con blocchi di conduzione
- CIDP sensitiva o Chronic Sensory Demyelinating Neuropathy: ipoestesia alle estremità, atassia, ↓ VdC motoria
- Distal Acquired Demyelinating Symmetric (DADS-M; DADS-I)
- MADSAM (Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, Lewis-Sumner): blocchi di conduzione in nervi affetti
- Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy: atassia sensitiva, VC normali
- Forme minime: segni distali sensitivi, fatica

PATOGENESI

- Patologia autoimmune di tipo umorale e cellulare
- Assenza di singoli antigeni trigger (eccetto epitopi di carboidrati comuni a cellule di Schwann e tumorali nell'associazione melanoma-CIDP)
- Risposta cellulare T con γδ-r ad antigeni non-proteici
- Ridotta apoptosi delle cellule T e riduzione delle cellule T regolatorie
- Alterazioni di *SH2D2A* con difettivo controllo ed eliminazioni dei linfociti T autoreattivi
- Ridotta espressione di FCGR2B (recettore inibitore che previene l'ingresso dei B nei centri germinativi con conversione a IgG+)

Immunopatogenesi della CIDP Koller et al, NEJM 2005

Malattie associate a CIDP

- Infezione da HCV
- Linfoma
- MGUS
- HIV
- Trapianti d' organo
- Malattie reumatologiche
- Diabete?
- Demielinizzazione asintomatica del SNC
- Sclerosi multipla, CMT

CIDP: test diagnostici

- Riduzione VdC
- ↑ latenze distali motorie
- ↑ latenze onde F
- Blocchi parziali di conduzione
- Dispersione MAP distale
- ↑ proteine CSF (normali nel 10%)
- RMN

CIDP: alterazioni patologiche

Diagnosi differenziale

- MMN
- Vasculiti
- MGUS con anti-Mag
- Farmaci neurotossici, anti-TNF
- Forme ereditarie
- Amiloidosi
- Mieloma

Terapia

- Corticosteroidi orali 80-100 mg/die a scalare
- Boli settimanali di metilprednisolone 500 mg per 3 mesi
- IgEV
- Plasmaferesi
- Aziatoprina o ciclofosfamide
- Trapianto di cellule staminali
- Tacrolimus (previene la proliferazione di cellule T)
- Rituximab
- Eculizumab (anti-complemento C5)

DIABETE MELLITO

Disordine caratterizzato da alterato metabolismo dei carboidrati, proteine e lipidi

Da insufficiente produzione di insulina (DM tipo 1) o resistenza (DM tipo 2)

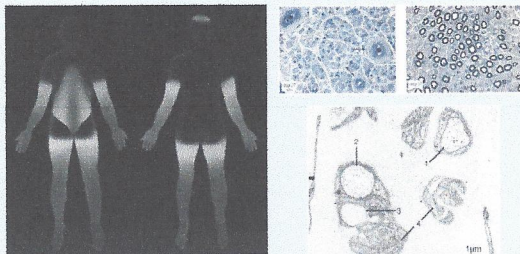
180 milioni di pazienti diabetici nel mondo

Prevalenza di neuropatia nel 28.5% (22.7 DM tipo 1, 32.1 DM tipo 2)

Neuropatia presente alla diagnosi di DM tipo 2 (mai nel DM tipo 1)

Prevalenza aumenta con la durata di malattia

ASPETTI CLINICI DELLA ND

Length-dependent pattern of sensory loss in diabetic patients (80% dei pazienti).
Sensory loss first affects the feet then proximal parts of the lower limbs, fingers, proximal upper limbs, anterior aspect of the trunk, and top of the skull
Pain and temperature sensations are affected before light touch and position sense

SINTOMI POSITIVI ALL'ESORDIO

"Intorpidimento", bruciore ai piedi, aghi e spilli, dolori lancinanti (notturni e da contatto)

A volte quadro silente e scoperto all'esame del piede (traumi o bruciature non dolorose, ulcere trofiche, artropatie)

Progressione lunghezza-dipendente

Forme gravi con perdita di tutte le modalità sensitive agli AAII e ipoestesia termo-dolorifica agli AS

Forme pseudosiringomieliche (dissociazione piccole e grosse fibre)

"Small-fiber diabetic LDDP": anestesia termodolorifica e disautonomia

"Large-fiber diabetic LDDP): perdita di sensibilità tattile, vitraboria, senso di posizione con atassia sensitiva

Lieve deficit motorio distale e atrofia nei casi di lunga durata

COMPLICAZIONI DELLA LDDP

POLINEUROPATIA SIMMETRICA DOLOROSA

Complicanza frequente , spesso associata a cachessia in giovani adulti con DM tipo 1

Prevalenza aumenta con l'età ed è più frequente nel tipo 2

ALTERAZIONI TROFICHE

Calli metatarsali o lesioni flittenulari

Bolle alle mani

Neuroartropatie con deformazioni ossee, osteomieliti

Piede neuropatico

NEUROPATIA AUTONOMICA

Tachicardia, ipotensione posturale, gastroparesi, diarrea notturna o post-prandiale, atonia vescicale, eiaculazione retrograda, impotenza

NEUROPATIA FOCALE E MULTIFOCALE

Neuropatie craniali

Oftalmoplegia diabetica: III (risparmio pupillare) e VI più comunemente colpiti, con esordio acuto preceduto da dolore

NEUROPATIE DEGLI ARTI E DEL TRONCO

Esordio improvviso con dolori spontanei e disestesie a distribuzione radicolare con deficit dei muscoli addominali

NEUROPATIA PROSSIMALE DIABETICA DEI ARTI INFERIORI

Limitata agli arti inferiori, asimmetrica con esordio acuto di bruciore e torpore alle cosce, progressione nell'arco di settimane con stabilizzazione

Deficit del quadricipite e ileopsoas (difficoltà a salire le scale), patellari assenti

Neuropatie dolorose: gruppo eterogeneo ad etiologia variabile
interessamento non-selettivo o selettivo delle fibre
preferenzialmente croniche

Table 1. Primary Types of Painful Sensory Neuropathy.*

Type of Neuropathy	Predisposing Factors	Features on Examination	Laboratory Findings
Idiopathic small-fiber painful sensory neuropathy	Age >50 yr	Normal muscle-stretch reflexes Normal muscle strength Normal sensation of position and vibration Reduced pinprick sensation in lower extremities	Normal EMG and NCS Reduced sudomotor function Abnormal skin biopsy Normal blood tests
Diabetic peripheral neuropathy	Family history Obesity	Reduced muscle-stretch reflexes Reduced distal sensation May have orthostatic hypotension (rarely, may have findings similar to those in idiopathic small-fiber painful sensory neuropathy)	Abnormal EMG and NCS (rarely, normal EMG and NCS) 2-Hr glucose-tolerance test ≥200 mg/dl Fasting blood glucose concentration ≥126 mg/dl
Inherited neuropathies	Family history	Pes cavus or hammer toe Usually reduced muscle-stretch reflexes Reduced distal sensation	Abnormal EMG and NCS Normal blood tests
Peripheral neuropathy with connective-tissue disease	History of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, mixed connective-tissue disease, Sjögren's syndrome, or symptoms of sicca syndrome	Reduced muscle-stretch reflexes Reduced distal sensation	Abnormal EMG and NCS Positive for antinuclear antibodies, extractable nuclear antigens, or rheumatoid factor
Peripheral-nerve vasculitis	Known systemic vasculitis (nonsystemic vasculitis may occur without systemic features)	Multifocal examination findings (may mimic polyneuropathy)	Abnormal EMG and NCS Blood-test abnormalities may include antineutrophilic cytoplasmic antibodies, antinuclear antibodies, rheumatoid factor, hepatitis C, cryoglobulins
MGUS neuropathy	Age >50 yr	Variable findings Reduced or normal reflexes Reduced distal sensation	Abnormal EMG and NCS (may be normal in rare cases) Monoclonal gammopathy
Paraneoplastic sensory neuropathy	Tobacco smoking, family history, asbestos exposure, occupational exposure to dyes, paints, printing rubber, textiles, or leather	Reduced muscle-stretch reflexes Reduced distal sensation	Abnormal EMG and NCS Anti-Hu antibodies
Familial amyloid polyneuropathy	Family history	Reduced muscle-stretch reflexes Sensory loss preferentially small-fiber Postural hypotension	Abnormal EMG and NCS NCS may show carpal tunnel syndrome

Table 1. Primary Types of Painful Sensory Neuropathy.*

Type of Neuropathy	Predisposing Factors	Features on Examination	Laboratory Findings
Acquired amyloid polyneuropathy	Known plasma-cell dyscrasia or monoclonal gammopathy	Reduced muscle-stretch reflexes Sensory loss preferentially small-fiber Postural hypotension	Abnormal EMG and NCS NCS may show carpal tunnel syndrome Monoclonal gammopathy
Neuropathy with renal failure	Known renal disease	Reduced muscle-stretch reflexes Variable sensory examination	Abnormal EMG and NCS Abnormal renal function
Hereditary sensory autonomic neuropathy	Family history, foot ulcers, painless injuries	Reduced muscle-stretch reflexes Variable sensory examination Pes cavus and hammer toe Foot ulcers	Abnormal EMG and NCS
Sarcoid polyneuropathy	Pulmonary sarcoidosis	Multiple mononeuropathy or features of polyneuropathy	Abnormal EMG and NCS Elevated angiotensin-converting enzyme Abnormal chest radiography
Arsenic neuropathy	Industrial exposure to pesticides, wood preservatives, copper smelting	Reduced muscle-stretch reflexes Loss of all types of sensation Usually some distal weakness Mees' lines	Abnormal EMG and NCS Elevated arsenic levels (in plasma, urine, nails, hair)
Fabry's disease	Onset before 20 yr of age Renal failure, stroke	Normal muscle-stretch reflexes Normal muscle strength Normal sensation of position and vibration Normal or reduced pinprick sensation in feet	Normal EMG and NCS Reduced levels of α-galactosidase A in serum, leukocytes, or tears
Celiac disease	Gastrointestinal symptoms	Variable features may be normal except for loss of distal pinprick sensation or loss of all types of sensation Reduced muscle-stretch reflexes	EMG and NCS may be normal or abnormal Positive serologic test for celiac disease (IgA antigliadin and IgA endomysial antibodies)
HIV-related neuropathy	Homosexual activity, drug abuse, blood transfusions, treatment with antinucleosides	Variable features may be normal except for loss of distal pinprick sensation or loss of all types of sensation Reduced muscle-stretch reflexes	EMG and NCS usually abnormal HIV antibody

Prototipi di neuropatia dolorosa: forme con degenerazione walleriana attiva
forme con interessamento delle piccole fibre

"Piccole fibre"

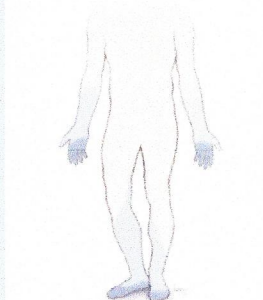
Fibre mieliniche sottili (A-delta) o amieliniche (C) somatiche e autonomiche post-gangliari che comprendono l'80% degli assoni periferici

Fibre somatiche trasmettono informazioni causate da stimoli nocivi meccanici, termici e chimici.
Funzione trofica e vasomotoria efferente (rilascio antidromico di SP e CGRP)

Nelle polineuropatie sensitivo-motorie e dopo traumi, la degenerazione delle piccole fibre e il dolore precedono la degenerazione delle fibre di calibro maggiore

Neuropatie delle fibre somatiche A-delta e C (piccole fibre)

<u>Sintomi sensitivi</u>

Dolore
Bruciore
Formicolio
Intorpidimento

<u>Sintomi autonomici</u>

Xerostomia
Xeroftalmia
Incontinenza urinaria
Costipazione
Ipoidrosi
Disturbi sessuali

Solitamente sintomi con gradiente disto-prossimale
Raramente, non lunghezza-dipendente con sintomi a braccia, tronco, faccia

Neuropatie delle fibre somatiche A-delta e C (piccole fibre)

- Sintomi all'esordio: disconforto ad uno o entrambi i piedi ("legnosi"), con sensazione di camminare su ciottoli, sabbia o palline da golf
- Sintomi tipici: bruciore ai piedi con estensione prossimale, dolore trafittivo, scosse elettriche, spilli e aghi, crampi
- Sintomi peggiorano durante le ore notturne con alterazione del sonno
  Non tollerato il contatto con le lenzuola

<u>Segni sensitivi:</u> allodinia, iperalgesia, o ipoestesia termo-dolorifica, vibratoria ridotta alle dita

<u>Segni autonomici</u>: ipotensione ortostatica, cute atrofica, secca, lucente, disclorata o lievemente edematosa (anomalie sudomotorie e vasomotorie)

NEUROPATIA SENSITIVA IDIOPATICA

(Idiopathic Small-Fiber Neuropathy)

- Inizio dei sintomi ~ 45-70 anni
- 80% pazienti bruciori ai piedi; dolori lancinanti e parestesie nel 50% dei casi con successivo interessamento delle mani
- Forme limitate agli arti superiori e nervi cranici
- Ridotta sensibilità dolorifica o termica
- Ridotta sensibilità vibratoria alle dita dei piedi, ma non ai malleoli nel > 40% dei casi

---

- < 15% interessamento della propriocezione
- Interessamento autonomico (xerostomia, xeroftalmia, flushing faciale, ipersudorazione, impotenza, incontinenza)
- Alterazione dei test quantitavivi sensitivi nel 60-85% (bassa specificità e sensibilità), LEP
- QSART (quantitative sudomotor axon reflex test) nei casi con interessamento autonomico (anormale in 2/3)
- < densità delle fibre intraepidermiche o swellings (50-88%)

Anti-ubiquitina idrolasi (C e Aδ)

NEUROPATIE DOLOROSE ACQUISITE*

- Neuropatia diabetica
- Alterata tolleranza ai glicidi
- Sindrome di Sjögren
- Vasculiti
- Neuropatie iatrogeniche (*chemioterapici*) e tossiche (*tallio*)
- Neuropatie HIV-correlate

** Di solito caratterizzate anche da interessamento delle fibre di grosso calibro sensitive e anche motorie*

Esami di laboratorio utili nella valutazione di pazienti con ND

- glicemia, Hg glicosilata, curva da carico di glucosio

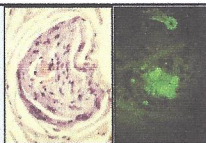
Table 2. Glucose Tolerance in Patients with Small-Fiber Neuropathy.

Reference	Patients	Mean Age (Range)	Abnormal Glucose Metabolism	Impaired Glucose Tolerance	Diabetes Mellitus
	no.	yr		no. (%)	
Singleton et al., 2001[5]	33*	64 (44–92)	20 (61)	7 (21)	13 (39)
Novella et al., 2001[6]	28*	64 (41–82)	18 (64)	10 (36)	8 (29)
Sumner et al., 2003[7]	73	61 (44–91)	41 (56)	26 (36)	15 (21)

*The number cited includes only patients with painful sensory neuropathy.

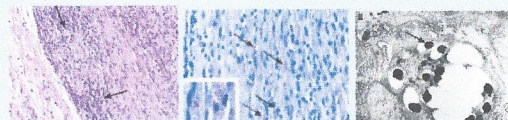
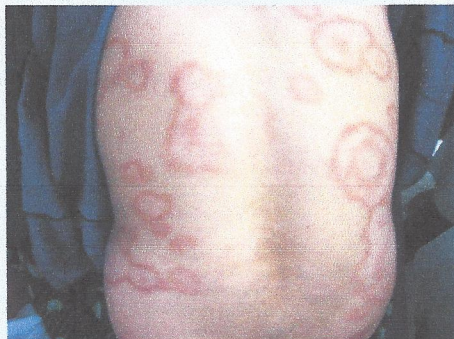
Amato et al. NEJM 2004

- VES, elettroforesi proteine sieriche e urinarie
- Anticorpi anti-nucleo, SSA and SSB
- Immunoelettroforesi, Bence-Jones

Neuropatia periferica-AP

- 15-30% di pazienti con amiloidosi primaria (AP)
- Manifestazione iniziale nel 17% dei casi
- Interessamento preferenziale delle piccole fibre
- Successivo interessamento delle fibre di grosso calibro e del SNA
- 90% dei casi con AP presenta proteina monoclonale

LEBBRA

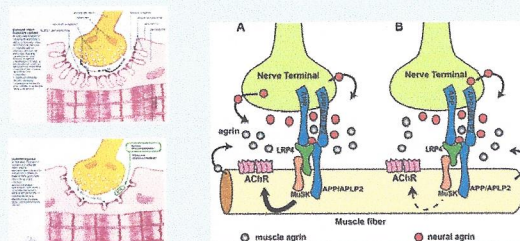
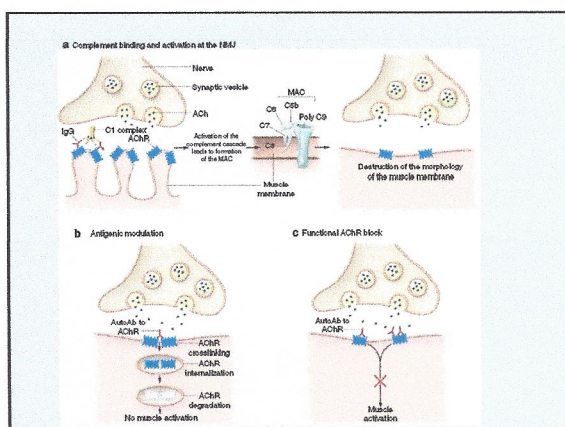
Forma cutanea e nervosa

Forma pura neuritica (4-10%) - Mono 80%
- MM 10%
- N delle piccole fibre 10%

LEBBRA TUBERCOLOIDE: lesioni maculari multiple, anestetiche e ipoidrotiche circondate da cercine eritematoso

LEBBRA LEPROMATOSA: lesioni infiltrative diffuse con deficit muscolatura mimmica, perdita di ciglia e sopracciglia

MALATTIE DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Myasthenia Gravis (MG)

Sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton

Botulismo

MG e timo

iperplasia timica nel 70% dei casi

il timo contiene cellule miodi esprimenti le subunità AChR, cellule che presentano l'Ag e cellule T immunocompetenti

timoma nel 10% dei casi

più frequentemente benigno, ben differenziato e capsulato; più comuni tra i 50 e 70 anni

MG ed altre malattie disimmuni

diabete mellito prima della terapia	7%
ipertiroidismo	6%
neoplasie extratimiche	3%
artrite reumatoide	2%
gastrite atrofica autoimmune	

MG epidemiologia

incidenza: 6/10^6

< 40 F/M = 3/1 > 50 predilezione per M

prevalenza: 400/10^6

esordio: bimodale in entrambi i sessi (2°-3° decade F; 6°-7° decade M)

Parenti di 1° grado hanno un rischio 1.000 volte più alto della popolazione generale

MG infantile:
- MG giovanile
- Sindromi miasteniche congenite (base genetica)
- Miastenia transitoria neonatale

MG: presentazione clinica

ptosi e/o diplopia nel 60-70% dei casi

(entrambi dopo 2 anni)

ipostenia bulbare nel 15% dei casi

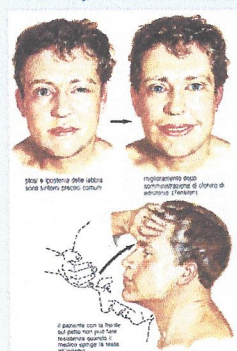
(difficoltà nella masticazione, deglutizione, parola)

ipostenia segmentaria (arti) nel 10%

ipostenia confinata a singoli gruppi muscolari

(estensori del collo o dita delle mani, flessori dell'anca, dorsiflessori caviglie, diaframma*)

Ipostenia ed ipotrofia focali o regionali *

(anti-MuSK)

MG oculare

Ptosi palpebrale bilaterale asimmetrica, compensata dai mm frontali
Sorriso: contrazione del labbro superiore ed angoli

Incapacità alla chiusura palpebrale sostenuta

Interessamento orofaringeo

- Alterazioni della voce (nasale) o raucedine (mm. laringei)
- Difficoltà masticazione e deglutizione (rigurgito nasale)
- Disturbi delle prime vie respiratorie (presentazione in casi con anti-Musk)

- Espressione facciale tipica con angoli della bocca in giù e al sorriso forzato contrazione della parte mediale del labbro superiore e contrazione orizzontale agli angoli ("ringhio miastenico")

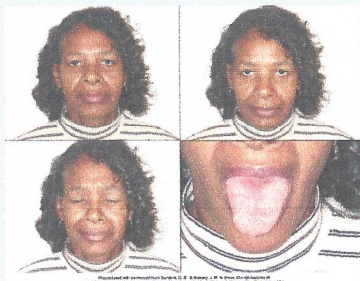
- Apertura forzata della mandibola (non possibile nel soggetto normale) - "aspetto da studioso" nei casi avanzati

- Flessori del collo, deltoidi, tricipiti, estensori del polso e delle dita, e dorsiflessori del piede più interessati

Site of predominant weakness	Other diagnostic considerations
Ocular	Brainstem and motor cranial nerve pathology including Horner's syndrome, oculopharyngeal muscular dystrophy, Kearns-Sayre syndrome, Graves' disease, congenital myasthenia
Bulbar	Brainstem and multiple cranial nerve pathology, motor neuron disease, obstructive lesion of the nasal and oropharynx
Lateralized limb weakness	Stroke, peripheral nerve or root lesion
Distal extremity	
Arm	Distal myopathies
Leg	Peroneal neuropathy or L5 radiculopathy
Isolated respiratory	Acid maltase deficiency, myotonic dystrophy, polymyositis, motor neuron disease, Lambert-Eaton myasthenic syndrome,
Isolated neck	Motor neuron disease, inflammatory myopathy, paraspinous myopathy

MG

fluttuazioni dell'ipostenia; aumentata faticabilità che migliora con il riposo

MG anti-MuSK

Lieve ptosi palpebrale bilaterale
Assenza di contrazione del m. frontali nel tentativo di elevare le palpebre
Non copertura delle ciglia alla chiusura palpebrale forzata
Marcata atrofia della lingua

MG: decorso

Decorso variabile, usualmente progressivo

Almeno il 50% delle miastenie oculari si generalizza durante i primi due anni coinvolgendo la muscolatura orofaringea e degli arti (MG generalizzata)

Il picco di gravità è raggiunto nel 1° anno nei 2/3 dei casi

Remissioni possono manifestarsi nelle fasi precoci, ma raramente sono permanenti. I sintomi fluttuano per un breve periodo e poi si aggravano (fase attiva)

Fattori aggravativi: infezioni virali, distiroidismo, gravidanza, farmaci che interferiscono con la giunzione neuromuscolare

MG e farmaci che interferiscono sulla giunzione

Farmaci che è necessario evitare

D-penicillamina, a-interferone, tossina botulinica

Farmaci che possono esarcerbare la malattia

Aminoglicosidi, chinolonici, macrolidi, B-bloccanti, calcioantagonisti, sali di Mg, contrasto iodato, bloccanti neuromuscolari (d-tubocurarina..), alcool, barbiturici..

Altri farmaci

www.myasthenia.org

CRISI MIASTENICA

Insufficienza respiratoria acuta o ipostenia bulbare

spesso scatenata da un evento intercorrente

(infezione, chirurgia, cambiamenti terapeutici, farmaci)

Terapia:

- Immunoglobuline e.v. o Plasmaferesi + steroidi
- BiPAP ((Bi-level Positive Airway Pressure, Ventilazione a Pressione Positiva Intermittente) se Caoacità Vitale Forzata (FVC) < 15 ml/kg
- Intubazione elettiva se FVC < 15 ml/kg, PaCo2> 50 mmHg

Crisi Colinergica

Iperattività nicotinica e muscarinica per sovradosaggio o ipersensibilità recettoriale.

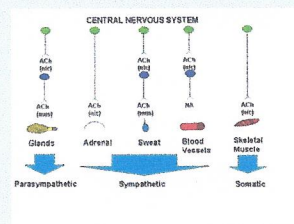
Astenia muscolare generalizzata, fascicolazioni, crampi, lacrimazione, scialorrea, sudorazione, dolori addominali, vomito, diarrea, dispnea, broncorrea

Se dubbi sulla natura della crisi, test al tensilon

Terapia

-Mantenimento funzioni vitali (intubazione se necessario)

- Riduzione dei farmaci assunti

Sindrome colinergica acuta e paralisi

Segni clinici e sintomi sono il risultato degli effetti muscarinici, nicotinici e centrali (SNC)

Muscarinici (stimolazione del SN parasimpatico): contrazione dei mm. lisci intestinali e bronchiali, miosi, aumentate secrezioni, bradicardia, alterata conduzione AV

Nicotinici (accumulo di Ach alla giunzione NM e sinapsi pregangliari del SNA): fascicolazioni iniziali seguite da depolarizzazione e paralisi

Stimolazione del sistema nervoso simpatico produce sudorazione, ipertensione e tachicardia

MG: diagnosi differenziale

Patologie del tronco encefalico

S. Miller-Fisher

Carcinomatosi leptomeningeale, sarcoidosi

Sclerosi laterale amiotrofica

Miopatie Oculari

Paralisi Periodiche da alterazioni del K

Difterite

Tossici (insetticidi)

Sindrome di Lambert-Eaton, Botulismo

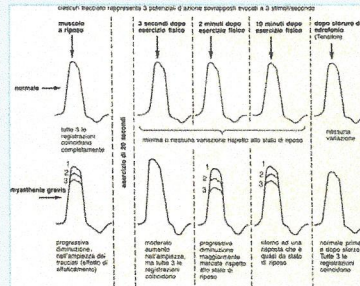
MG: diagnosi 1)

Test al cloruro di Edrofonio (Tensilon) e.v., positivo nel 60-95% dei casi ma aspecifico

A: Ptosi della palpebra sinistra con deviazione laterale dell'occhio sinistro; la paziente sorregge la mandibola

B: 5 sec dopo la somministrazione di edrofonio 0.1 mg

MG: diagnosi 2)

EMG: stimolazione ripetitiva a bassa frequenza
(m. abduttore del pollice, trapezio, orbicolare oculi)

MG: diagnosi 3)

Laboratorio - Imaging

1) antiAChR sierici nell'80-90% di MG generalizzata e nel 70% di MG oculare

2) anti-MuSK sono rilevabili in 1/3 dei pz. Anti-Ach-R negativi

3) altri Ac (anti-titina), ANA.....

4) RMN/TAC torace

MG: principi di terapia

Inibitori della Acetilcolinesterasi

Immuno-soppressori/modulanti
(steoridi, Ig e.v., azatioprina, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamide)

Plasmafaresi

Timectomia

MG: principi di terapia

Individualizzata in relazione alla gravità, età, presenza/assenza di iperplasia timica, patologie associate

MG: principi di terapia

inibitori della Acetilcolinesterasi

piridostigmina p.o. 60 mg q 3-6 h
180 r.p. qHS

Effetti collaterali colinergici ai recettori nicotinici e muscarinici (nausea, vomito, crampi addominali, diarea, bradicardia, confusione mentale, aumento delle secrezioni bronchiali)

MG: principi di terapia

prednisone p.o.

a) Ad alte dosi (1.5 mg/kg/d) per 2 settimane, quindi 100 mg a dì alterni fino alla stabilizzazione clinica.

Caveat: possibilità di peggioramento iniziale

b) "start slow, go-slow" (15-20 mg/d)

Effetti collaterali da terapia steroidea cronica
(infezioni, diabete, ipertensione, glaucoma, cataratta, osteoporosi)

MG: principi di terapia

Immunoglobuline endovena

(2g/kg in 2-5 giorni, ripetere ogni mese per 3 mesi)

indicazioni:

crisi miastenica

prima di interventi chirurgici

forme refrattarie; risparmio di steroide

Plasmaferesi

(2-3 L x /settimana, fino a 5-6 trattamenti)

indicazioni:

crisi miastenica

prima di interventi chirurgici

MG: principi di terapia

timectomia

Indicazioni

- Timoma

- MG senza timoma?

Un' opzione da valutare per aumentare le probabilità di miglioramento o remissione. La migliore risposta si può osservare in giovani, ma anni dopo l'intervento.

MG: principi di terapia

Azatioprina p.o. fino a 2-3 mg/kg/d

Indicazioni:

Forme refrattarie a Mestinon e steroidi.
Risparmio della dose di steroide

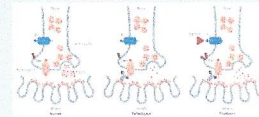
Effetti collaterali:

Reazione sistemica precoce con febbre, dolore addominale, vomito, anoressia

Mielodepressione, epatotossicità

SINDROME MIASTENIFORME DI LAMBERT-EATON

Malattia autoimmunitaria causata da Ac contro i canali voltaggio dipendenti delle terminazioni nervose motorie presinaptiche, inibenti l'ingresso di Ca++ necessario per il rilascio di Ach e promuoventi il degrado dei canali stessi

È la seconda malattia della giunzione neuromuscolare, colpisce generalmente l'adulto

Sintomo più frequente LES: debolezza dei mm prossimali degli arti inferiori

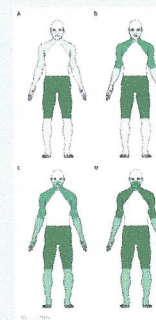
Muscoli oculari e orofaringei: lievemente colpiti

Sproporzione tra debolezza (lieve) e gravità dei sintomi

La forza migliora inizialmente dopo esercizio

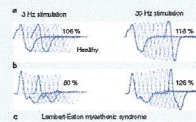
ROT assenti o deboli con incremento dopo manovre ripetute

Bocca secca, impotenza e ipotensione posturale (alterazioni autonomiche)

Peggioramento dopo somministrazione di aminoglicosidi, antibiotici, magnesio, bloccanti canali del calcio, mezzi iodinati

Spreading of symptoms in patients with NT-LEMS and SCLC-LEMS
Frequency of symptoms at 3 months (A) and 12 months (B) in patients with NT-LEMS, and frequency of symptoms at 3 months (C) and 12 months (D) in patients with SCLC-LEMS NT=non-tumour.

EMG: necessario per confermare la diagnosi di LES

Caratteristiche: potenziali d'azione muscolari piccoli con incremento dopo stimolazione ripetitiva a 20-50 Hz e dopo uno sforzo massimale volontario breve

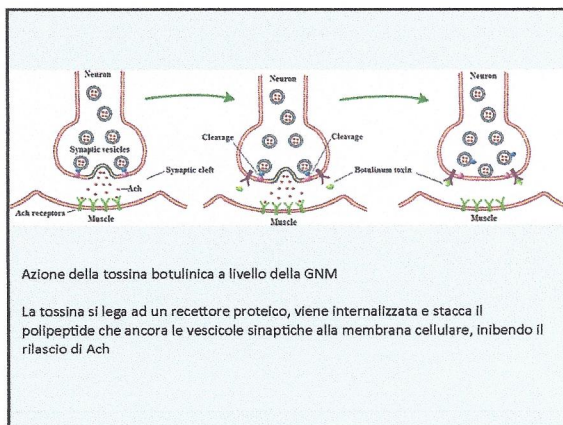
Dimostrazione di anticorpi VGCC

BOTULISMO

Causato da tossina prodotta dal *Clostridium botulinum* (A, B, Ca, Cb, D, E, F, e G) con blocco del rilascio di ACh dalle terminazioni nervose motorie e dei gangli simpatici e parasimpatici

Secondario a ingestione di cibi contaminati
Tossina A e B: cause più frequenti
Tipo E: pesce

Sintomi neuromuscolari iniziano da 12 a 36 ore dopo l'ingestione e sono preceduti da nausea e vomito
Forme di botulismo: classico (ingestione), infantile, da ferita (più frequente), iatrogenico
Sintomi frequenti: visione offuscata, disfagia, disartria
Alterazioni del riflesso pupillare fotico, e riduzione dei riflessi

Azione della tossina botulinica a livello della GNM

La tossina si lega ad un recettore proteico, viene internalizzata e stacca il polipeptide che ancora le vescicole sinaptiche alla membrana cellulare, inibendo il rilascio di Ach

Bocca secca, costipazione, ritenzione urinaria

Test all'edrofonio positivo in 1/3 dei casi

Colture da ferite infette confermano la diagnosi

Botulismo infantile: da crescita del CB nell'intestino con rilascio di piccole quantità di tossina (il miele è un veicolo)
Sintomi: costipazione, letargia, scarsa suzione, pianto debole

EMG: di aiuto diagnostico

Terapia: antitossina bivalente (tipo A e B) o trivalente (A, B, E)

Tossina botulinica usata per le distonie focali: causa diplopia, disfagia, incontinenza urinaria, deficit focali

ALTRE CAUSE di ALTERATA TRASMISSIONE N-M

Artropodi (vedova nera): tossine che depolarizzano i terminali presinaptici e aumentano l'influsso di calcio

"Tick paralysis": neurotossina che blocca i recettori dell' ACh

Da morso di serpente (*Elapidae* e *Hydrophiodae*):
Neurotossine presinaptiche (β-bungarotossina) inibiscono il rilascio di ACh
Neurorossine postsinaptiche (α-neurotossina) producono un blocco non-depolarizzante simil-curaro

Metalli pesanti, organofosforici

Farmaci controindicati nella MG e LES

1. α-Interferone e D-penicillamine da non usare mai; tossina botulinica con molta cautela
2. Da usare con cautela:
   - Succinilcolina, d-tubocurarina
   - Procainamide
   - Aminoglicosidi (gentamicina, kanamicina, neomicina, streptomicina)
   - Chinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina ...)
   - Macrolidi (eritromicina, azitromicina) e ketolidi
   - β-bloccanti (sistemici e topici)
   - Bloccanti canali del calcio
   - Sali di magnesio
   - Agenti iodinati